

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002106

International filing date: 04 February 2005 (04.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-031320
Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本特許庁 04.2.2005
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 2月 6日
Date of Application:

出願番号 特願2004-031320
Application Number:

[ST. 10/C] : [JP2004-031320]

出願人 株式会社ロコモジエン
Applicant(s):

2005年 3月 10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

【書類名】 特許願
【整理番号】 P04-021
【提出日】 平成16年 2月 6日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 48/00
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区中川 1-2-5 港北ガーデンヒルズA棟
【氏名】 中島 利博
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区新石川 2-16-7 石川坂マンション 3
【氏名】 山崎 聰士
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港南区日野中央 2-39-9 コスモ港南台 50
【氏名】 八木下 尚子
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県川崎市麻生区万福寺 2-19-6 パルテール新百合ヶ
【氏名】 登那木 大樹郎
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県大和市桜森 2-4-14 レックス相模大塚駅前 205
【氏名】 加藤 幸裕
【特許出願人】
【識別番号】 503302207
【氏名又は名称】 株式会社ロコモジエン
【代理人】
【識別番号】 100092783
【弁理士】
【氏名又は名称】 小林 浩
【電話番号】 03-3273-2611
【選任した代理人】
【識別番号】 100095360
【弁理士】
【氏名又は名称】 片山 英二
【選任した代理人】
【識別番号】 100093676
【弁理士】
【氏名又は名称】 小林 純子
【選任した代理人】
【識別番号】 100120134
【弁理士】
【氏名又は名称】 大森 規雄
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 157061
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0314062

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

シノビオリンの発現阻害物質を含む神経細胞分化誘導剤。

【請求項 2】

シノビオリンの発現阻害物質が、シノビオリンをコードする遺伝子に対するsiRNA又はshRNAである請求項 1 記載の誘導剤。

【請求項 3】

シノビオリンをコードする遺伝子が、配列番号 1 又は 2 に示される塩基配列を含むものである請求項 2 記載の誘導剤。

【請求項 4】

siRNAが、配列番号 1 又は 2 に示す塩基配列のうち一部の配列を標的とするものである請求項 2 記載の誘導剤。

【請求項 5】

一部の配列が、配列番号 3 又は 4 に示す塩基配列を有するものである請求項 4 記載の誘導剤。

【請求項 6】

神経系疾患を治療するための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の誘導剤。

【請求項 7】

神経系疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、末梢神経障害又は脊髄損傷である請求項 6 記載の誘導剤。

【請求項 8】

シノビオリンの発現を阻害することを特徴とする、神経細胞の分化を誘導する方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】神経細胞分化誘導剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、シノビオリンの発現阻害物質を含む神経細胞分化誘導剤に関する。

【背景技術】

【0002】

シノビオリンは、リウマチ患者由来滑膜細胞に存在する膜タンパク質として発見されたタンパク質である (W002/05207)。遺伝子改変動物を用いた研究により、骨・関節の発生および関節症の発症に同因子が直接関与することが明らかとなったことから、シノビオリンは正常な骨形成又は四肢の発達に貢献するタンパク質であると考えられる。

【0003】

また、シノビオリン (Synoviolin) は小胞体関連タンパク質分解 (ERAD) に関するユビキチンリガーゼである。近年、家族性アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経変性疾患の原因遺伝子がERADに関与することが明らかにされた (Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*. 2000 Jan 6; 403(6765): 98-103. : 非特許文献 1)。

【0004】

アルツハイマー病は、高齢化が進む現代において高い関心が払われている疾患の一つである。その最も重要な特徴は、脳に老人斑、すなわち纖維状の β -アミロイドタンパク質 ($A\beta$) の沈着が観察されることである。

【0005】

しかし、シノビオリンの神経変性疾患への関連は、まだ明らかではない。

【非特許文献 1】 Nakagawa T, et al., *Nature*. 2000 Jan 6; 403(6765): 98-103.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、神経疾患、特にアルツハイマー病又はパーキンソン病、末梢神経障害、脊髄損傷を治療するために有用な薬剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行なった結果、シノビオリンの発現を抑制すると、神経細胞が分化誘導されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は以下の通りである。

【0009】

(1) シノビオリンの発現阻害物質を含む神経細胞分化誘導剤。

【0010】

シノビオリンの発現抑制物質としては、例えばシノビオリンをコードする遺伝子（配列番号 1 又は 2）に対する siRNA 又は shRNA が挙げられる。

【0011】

siRNA は、配列番号 1 に示す塩基配列のうち一部の配列（例えば配列番号 3 に示す配列）、あるいは配列番号 2 に示す塩基配列のうち一部の配列（例えば配列番号 4 に示す配列）を標的とすることができる。

【0012】

本発明の神経細胞分化誘導剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、末梢神経障害又は脊髄損傷などの神経系疾患を治療するために使用される。

【0013】

(2) シノビオリンの発現を抑制することを特徴とする、神経細胞の分化を誘導する方法。

【発明の効果】

【0014】

本発明により、シノビオリンの発現抑制物質を含む神経細胞分化誘導剤が提供される。本発明の誘導剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、末梢神経障害又は脊髄損傷などの神経系疾患治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0016】

本発明は、シノビオリンの神経変性疾患への関連を明らかにすることを目的とし、まず神経細胞におけるシノビオリンの機能解析を行った。その結果、シノビオリンの発現を阻害すると、神経細胞における細胞分化が誘導されることを見出した。

【0017】

神経細胞の分化とは、ある種の細胞が神経細胞への形態変化をすること、及び神経細胞として機能し得るようになるまで分化することのいずれか又は両者を意味する。ある種の細胞が、神経細胞様の形態変化及び/又は機能変化を示したときに、神経細胞の分化が誘導されたと判断する。神経細胞の由来又は種類等は特に限定されるものではなく、ヒト由来の細胞（ヒト患者由来細胞、健常人由来細胞）でも、ラットやマウス由来の細胞であってもよい。また、細胞の種類としては、例えば未分化神経細胞、幹細胞、株化細胞等が挙げられる。幹細胞は、ex vivoで神経細胞に分化させてこれを移植することで、神経系疾患の治療（再生医療）などに使用することができる。株化細胞としては、例えばラットPC-12細胞、マウスNeuro2a細胞、ヒトNB-1細胞などが挙げられる。

【0018】

また、シノビオリンの発現阻害についても、その手法に特に限定されるものではなく、例えばRNA干渉（RNA interference:RNAi）を利用することができる。シノビオリン遺伝子に対するsiRNA（small interfering RNA）を設計及び合成し、これを細胞内に導入させることによって、RNAiを引き起こすことができる。

【0019】

RNAiとは、dsRNA(double-strand RNA)が標的遺伝子に特異的かつ選択的に結合し、当該標的遺伝子を切断することによりその発現を効率よく阻害する現象である。例えば、dsRNAを細胞内に導入すると、そのRNAと相同配列の遺伝子の発現が抑制（ノックダウン）される。

【0020】

siRNAの設計は、以下の通り行なうことができる。

【0021】

(a) シノビオリンをコードする遺伝子であれば特に限定されるものではなく、任意の領域を全て候補にすることが可能である。例えば、ヒトの場合では、GenBank Accession number AB024690（配列番号1）の任意の領域を候補にすることができる、マウスの場合ではAccession number NM_028769（配列番号2）の任意の領域を候補にことができる。

【0022】

(b) 選択した領域から、AAで始まる配列を選択し、その配列の長さは19～25塩基、好ましくは19～21塩基である。その配列のGC含量は、例えば40～60%となるものを選択するといい。具体的には、配列番号1又は2に示される塩基配列のうち、以下の塩基配列を含むDNAをsiRNAの標的配列として使用することができる。

【0023】

シノビオリン siRNA1: CGT TCC TGG TAC GCC GTC A (配列番号3)

シノビオリン siRNA2: GAA ATG GTG ACT GGT GCT A (配列番号4)

シノビオリン siRNA1は、配列番号1に示される塩基配列のうち640～658番目の領域を標的とした配列である。また、シノビオリン siRNA2は、配列番号2に示される塩基配列のうち1373～1391番目の領域を標的とした配列である。

【0024】

siRNAを細胞に導入するには、in vitroで合成したsiRNAをプラスミドDNAに連結してこれを細胞に導入する方法、2本のRNAをアニールする方法などを採用することができる。

【0025】

また、本発明は、RNAi効果をもたらすためにshRNAを使用することもできる。shRNAとは、ショートヘアピンRNA(short hairpin RNA)と呼ばれ、一本鎖の一部の領域が他の領域と相補鎖を形成するためにステムループ構造を有するRNA分子である。

【0026】

shRNAは、その一部がステムループを構造を形成するように設計することができる。例えば、ある領域の配列を配列Aとし、配列Aに対する相補鎖を配列Bとすると、配列A、スペーサー、配列Bの順になるようにこれらの配列が一本のRNA鎖に存在するようにし、全体で45～60塩基の長さとなるように設計する。配列Aは、標的となるシノビオリン遺伝子（配列番号1又は2）の一部の領域の配列であり、標的領域は特に限定されるものではなく、任意の領域を候補にすることが可能である。そして配列Aの長さは19～25塩基、好ましくは19～21塩基である。

【0027】

本発明において作製されたshRNA又はsiRNAは、シノビオリンの発現を阻害する物質であり、神経細胞の分化誘導を目的とした医薬組成物（神経系疾患の遺伝子治療剤）として使用することができる。

【0028】

本発明の医薬組成物を神経系疾患の遺伝子治療剤として使用する場合は、脳（大脳、間脳、中脳、小脳）、延髄、脊髄などの中枢神経系および末梢神経を対象として適用される。

【0029】

神経系疾患としては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、末梢神経障害、脊髄損傷などが挙げられる。

【0030】

上記神経系疾患は、単独であっても、併発したものであってもよい。

【0031】

本発明の医薬組成物を遺伝子治療剤として使用する場合は、本発明の医薬組成物を注射により直接投与する方法のほか、核酸が組込まれたベクターを投与する方法が挙げられる。上記ベクターとしては、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター等が挙げられ、これらのウイルスベクターを用いることにより効率よく投与することができる。

【0032】

また、本発明の医薬組成物をリポソームなどのリン脂質小胞体に導入し、その小胞体を投与することも可能である。siRNAやshRNAを保持させた小胞体をリポフェクション法により所定の細胞に導入する。そして、得られる細胞を例えば静脈内、動脈内等の全身投与する。脳等に局所投与することもできる。

【0033】

本発明の医薬組成物の投与量は、年齢、性別、症状、投与経路、投与回数、剤型によって異なるが、例えばアデノウイルスの場合の投与量は1日1回あたり 10^6 ～ 10^{13} 個程度であり、1週～8週間隔で投与される。

【0034】

siRNA又はshRNAを目的の組織又は器官に導入するために、市販の遺伝子導入キット（例えばアデノエクスプレス：クローンテック社）を用いることもできる。

【0035】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【実施例】**【0036】**

神経細胞の分化誘導試験

<材料及び方法>

本実施例は、マウス神経芽細胞腫由来Neuro2a細胞を使用した。なお、Neuro2a細胞は、血清除去、薬剤添加により軸索を伸長し、分化能を有する細胞である。Neuro2a細胞はDoux-Becco's modified Eagle's Medium (DMEM)に10%Fetal Calf Serum (FCS)、1%Penicillin /Streptomycinを添加した培地を使用し、37°C、5%CO₂インキュベーターで培養した。Neuro2a細胞を播種し(4×10⁴ cells/60mm dish)、24時間培養した。シノビオリンをコードする遺伝子(配列番号1又は2)に対するshort interfering RNA (siRNA)2種類、およびコントロールとしてGreen Fluorescent Protein (GFP)遺伝子に対するsiRNAをOligofectamineTM Reagent (Invitrogen社)を用いてトランスフェクションした。

【0037】

siRNAは終濃度100nMとしOligofectamineTM Reagentは8μL使用した。トランスフェクション時は、無血清、無抗性物質の培地とし、トランスフェクションより4時間後、10%FCSを加え培養を続けた。

【0038】

siRNA作製のための標的配列は以下の通りである。

【0039】

シノビオリン siRNA1: CGT TCC TGG TAC GCC GTC A (配列番号3)

シノビオリン siRNA2: GAA ATG GTG ACT GGT GCT A (配列番号4)

GFP siRNA: GGC TAC GTC CAG GAG CGC A (配列番号5)

<結果>

トランスフェクションより2日後、シノビオリンに対する両siRNAを導入した細胞において、軸索の伸長等の細胞の形態変化が観察された(図1)。

【0040】

シノビオリン siRNA1、シノビオリン siRNA2をトランスフェクションした細胞(それぞれ図1パネル(A)、パネル(B))は、対照として使用したGFPに対するsiRNA (GFP siRNA)(図1パネル(C))と比較して、軸索が伸長した細胞が多いことが観察された。GFPに対するsiRNAでは変化は見られなかった。

【図面の簡単な説明】**【0041】**

【図1】シノビオリンの発現をsiRNAで阻害することにより、神経細胞分化が誘導されたことを示す図である。

【配列表フリーテキスト】**【0042】**

配列番号5: 合成DNA

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Locomogene, Inc.

<120> A method of inducing a differentiation of a cell to a neurocyte

<130> P04-021

<160> 5

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 3374

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1
gccctttctt atgagcatgc ctgtgttggg ttgacagtga gggtaataat gacttgttgg 60
ttgattttag atataggct ctcccttgca aggttaattag gtcgccttaaa ttacctgtaa 120
gattttcttg ccacagcatc cattctgggtt aggctggta tcttctgagt agtgatagat 180
tggttggtgg tgaggtttac aggtgttccc ttcttctact cctgggtttg gctacaatca 240
ggtggcgtct agagcagcat gggacaggtg ggtaagggga gtcttctcat tatgcagaag 300
tgatcaactt aaatctctgt cagatctacc tttatgttagc ccggcagtcg cgccggattga 360
gcgggctcgc ggcgcgtgggt tcctggtctc cgggccaggg caatgttccg cacggcagt 420
atgatggcgg ccagcctggc gctgaccggg gctgtggtgg ctcacgccta ctaccta 480
caccagttct accccactgt ggtgtacctg accaagtcca gccccagcat ggcagtccctg 540
tacatccagg cctttgtcct tgtcttcctt ctgggcaagg tgatggcaa ggtgttctt 600
ggcaactga gggcagcaga gatggagcac cttctggAAC gttcctggta cgccgtcaca 660
gagacttgc tggccttcac cggtttcgg gatgacttca gcccccgctt tggtgcactc 720
ttcaacttctc ttctcttcct caaatgttcc cactggctgg ctgaggaccg tgtggacttt 780
atggaacgca gccccaaacat ctcctggctc tttcaactgcc gcattgtctc tcttatgttc 840
ctccctggca tcctggactt cctcttcgtc agccacgcct atcacagcat cctgaccgt 900
ggggcctctg tgcaagctgggt gtttggctt gagtatgccaa tcctgtatgac gatgggtctc 960

| | |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| accatttca tcaagtatgt gctgcactcc gtggacctcc agagtgagaa cccctgggac | 1020 |
| aacaaggctg tgtacatgct ctacacagag ctgtttacag gcttcatcaa gttctgctg | 1080 |
| tacatggcct tcatgaccat catgatcaag gtgcacaccc tcccactctt tgccatccgg | 1140 |
| cccatgtacc tggccatgag acagttcaag aaagctgtga cagatgccat catgtctcgc | 1200 |
| cgagccatcc gcaacatgaa caccctgtat ccagatgcca cccagagga gctccaggca | 1260 |
| atggacaatg tctgcatcat ctgcccggaa gagatggtga ctgggccaa gagactgccc | 1320 |
| tgcaaccaca tttccatac cagctgcctg cgctccgtt tccagcggca gcagacctgc | 1380 |
| cccacctgcc gtagggatgt cttcggtca tcgctgcccag cgcaatcacc accaccccg | 1440 |
| gagcctgcgg atcaggggcc accccctgcc ccccacccccc caccactctt gcctcagccc | 1500 |
| cccaacttcc cccagggcct cctgcctcct tttccctccag gcatgttccc actgtggccc | 1560 |
| cccatgggcc ctttccacc tgtcccgct ccccccagct caggagggc tgtggctcct | 1620 |
| ccatccacca gtgcagcagc ctttctcgg cccagtggag cagctacaac cacagctgct | 1680 |
| ggcaccagtg ctactgctgc ttctgccaca gcatctggcc caggctctgg ctctgcccc | 1740 |
| gaggctggcc ctgcccctgg tttcccttc ctcctccct ggatgggtat gcccctgcct | 1800 |
| ccacccttg cttccccccc aatgcctgtg cccctgcgg gctttgtgg gctgacccca | 1860 |
| gaggagctac gagctctgga gggccatgag cggcagcacc tggaggccc gctgcagagc | 1920 |
| ctgcgttaaca tccacacact gctggacgcc gccatgctgc agatcaacca gtacctcacc | 1980 |
| tgctggcct cttggggcc ccccccggct gccacttcag tcaactccac tgaggggact | 2040 |
| gccactacag ttgttgctgc tgcctccctt accagcatcc ctatcaga ggccacgacc | 2100 |
| ccaacccag gagcctcccc accagccct gaaatggaaa ggcctccagc tcctgagtca | 2160 |
| gtgggcacag aggagatgcc tgaggatgga gagcccgatg cagcagagct cggccggcgc | 2220 |
| cgcctgcaga agctggagtc tcctgttgc cactgacact gccccagccc agcccccagcc | 2280 |
| tctgctctt tgaggcagccc tcgctggaaac atgcctgccc accaagtgcc agctccctct | 2340 |
| ctgtctgcac cagggagtag taccccccagc tctgagaaag aggccgcattt ccctaggcca | 2400 |
| agtggaaaga ggctgggtt cccatttgac tccagtcctt ggcagccatg gggatctcgg | 2460 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gtcagttcca gccttcctct ccaactcttc agccctgtgt tctgctgggg ccatgaaggc | 2520 |
| agaagggtta gcctctgaga agccctcttc ttccccacc cctttccagg agaaggggct | 2580 |
| gccctccaa gccctacttg tatgtgcgga gtcacactgc agtgcgaac agtattagct | 2640 |
| cccggtccca agtgtggact ccagagggc tggaggcaag ctatgaactt gctcgctggc | 2700 |
| ccacccctaa gactggtacc catttcctt tcttaccctg atctcccaag aagcctttg | 2760 |
| tgggtggc tgtgccccct atgcctgtg gcatttctgc gtcttactgg caaccacaca | 2820 |
| actcaggaa aggaatgcct gggagtgggg gtgcaggcgg gcagcactga gggaccctgc | 2880 |
| cccgccccctc cccccaggcc cctttccct gcagctctc aagtgagact gacgtgtctc | 2940 |
| acccagcagc cactgcccag ccgcactcca ggcaagggcc agtgcgcctg ctccgtacca | 3000 |
| ctgcaatccc agcgcccaag gaaggccact tctcaactgg cagaacttct gaagtttaga | 3060 |
| attggaatta cttccttact agtgtcttt ggcttaaatt ttgtctttg aagttgaatg | 3120 |
| cttaatcccg ggaaagagga acaggagtgc cagactcctg gtcttccag tttagaaaag | 3180 |
| gctctgtgcc aaggagggac cacaggagct gggacctgcc tgccctgtc ctccctt | 3240 |
| ggtttgtgt tacaagagtt gttggagaca gtttcagatg attatttaat ttgtaaatat | 3300 |
| tgtacaaatt ttaatagctt aaattgtata tacagccaaa taaaaacttg cattaacaaa | 3360 |
| aaaaaaaaaaa aaaa | 3374 |

<210> 2
 <211> 3388
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

| | |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| gtcgtagcta tccctggaat gaggcgctt cacattttat ttcttcatg cctgacataa | 60 |
| agtctggccc ttgctcgctc ctgcccccg tccaaatggc tcggcccgcg gaacgcccc | 120 |
| tcttccaggc acattgagag ccggagtc ttggaggatggtga ttctacaacg | 180 |
| gcgactagca agtggcgccc ttccagccctt tcccgctgtc ctcctggcgtcg cgaccacacg | 240 |
| tcacagctct cgctcggtcc ggttgctcgc gcacggccc cagaagcgca ggcgagatcg | 300 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| gagcgcgcaa agagaacttg gtacggtcca ctccgcccgc ccccgcccg ccggaagtga | 360 |
| ggtgtcttac ccccgaagtt ccggttcgca gggggtgggg agtgttta accggagcgg | 420 |
| ctgccgcagt cgccgtgatt gagcgtgctc gcggcgctgg gctcctggtc tctggccag | 480 |
| ggcgatgttc cgaccccgag ttagtgcgc ggccagcctg gcgctaaccg gggcagtgg | 540 |
| ggctcatgcc tactaccta aacaccagg ctacccact gtagtgtatt tgaccaagtc | 600 |
| cagccccagc atggcagtcc tgtacatcca ggccttgc cttgtcttcc tcttggcaa | 660 |
| ggtgatggc aaggtttct tcggcagct gagggcagca gagatggagc accttctgga | 720 |
| acggcctgg tacgctgtta ctgagacttg ttggccttc accgttttc gggatgactt | 780 |
| cagccctcgc ttgtggcgc tcttacgct gctccttcc ctcaaatgtt tccattgggt | 840 |
| ggctgaagac cgtgtggact ttatggaacg cagccccaac atctcctggc tcttccactg | 900 |
| ccgcatcgcc tctctcatgt ttctcctggg tatcctggac ttcccttcc tcagccacgc | 960 |
| ttatcacagc atcctgaccc gtggggcttc tgtcagctg gtatggct ttgagttacgc | 1020 |
| cattctgatg accatggtgc ttaccatctt catcaagttat gtgctgcact ccgtggaccc | 1080 |
| ccagagcgag aaccctggg acaacaaggc tgtatacatg ctctacacgg agctgtttac | 1140 |
| aggcttcattc aaggcctgc tgtacatggc cttcatgacc atcatgatca aggtgcacac | 1200 |
| attcccactc ttgccattt ggcccatgta cctggccatg aggcaatttca agaaagctgt | 1260 |
| gacagatgcc atcatgtctc gccgagccat ccgcaacatg aacacactgt acccagatgc | 1320 |
| caccccccggag gagctccagg cagtggataa tgtctgtatc atctgcagag aagaaatgg | 1380 |
| gactggtgct aagagattgc ttgcaccca catcttac acgagctgcc tgcgctcctg | 1440 |
| gttccagaga cagcagacct gcccgcacatg ccgcacatggat gtcctgcggg catcggttgc | 1500 |
| agcccagtca ccaccaccc tcgagcctgc tgaccaagga ccaccccccgc cccctcatcc | 1560 |
| ccaaccgctg ctgccacagc cccctaattt cccccaggc ctcctgcctc ctttcctcc | 1620 |
| aggcatgttc ccactgtggc ccccaatggg tcccttcca cctgtccgc ctcccccaag | 1680 |
| ctcaggagag gctgcggccc ctccacccac cagtacagcc gtttctcggc cttagtggagc | 1740 |
| agccaccacc acagctgctg gcaccagtttac ttctgccccca gcacctgggt ctgtacctgg | 1800 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| cccgaggct ggtcctgccc ccggcttccc tttccctcct cttggatgg gtatgcctct | 1860 |
| gcctccacct tttgccttcc ccccaatgcc tgtccccct gcgggcttgc ctggcctaacc | 1920 |
| cccgaggag ctgcgagcac tagagggcca tgagcggcag cacctggagg cccggctgca | 1980 |
| gagtctgcgc aacatacaca cactactgga tgctgccatg cttcaaataca accagtacct | 2040 |
| cactgtgctg gcttccctgg ggcccccag gccagctact tcagtgaacc ccactgaaga | 2100 |
| gactgcctct acagtggat ctgctgcccc ttccaccagc gccccagct ctgaggctcc | 2160 |
| tacccgtct ccgggagctt ccccaccaat tcctgaagca gaaaaggcctc ctgctcctga | 2220 |
| gtcagtggc attgttagagg agcttcccga ggacggagag cctgatgctg cagaactccg | 2280 |
| ccggcgtcgc ctgcagaagc tggagtcacc tgttgcccac tgacactgcc cagacctggc | 2340 |
| cctgttctct tgagtggccc tcactggaac acgtcctgcc atcaagtgcc agctccctct | 2400 |
| ctgcttgac cagggagtaa tagccccagt tgagaaagac ttggcaggat ctctgaggat | 2460 |
| caaggagaag tgtctggct tccagttgat ccatccccag tgccctggc agccatggag | 2520 |
| atactggtca gctctaacct ccctccactt ctgccatgtt caactgggc cttcaaagta | 2580 |
| gaagctgaat ctctggtaag cttctcttc catgcttct gggagaaggt gaagccctc | 2640 |
| caagccctgc ttgtgagttt gggaccatgc tgcagtgcgc aacagtattt gcttctgttc | 2700 |
| ccaagtgtgg aaaccaggag gggctgaaga cagaccagga cttggccca ccctcctgcc | 2760 |
| aagactggta ccagtctctt tcctcttagcc cagtcttccc agaaccctt tgtatggtg | 2820 |
| gctgtgccccc cgaaaggccct gtggcatttc catgtcttac tggcaaccac acaactcagg | 2880 |
| gaaaggagtg cttgggggtg gggcacaggc gggcagcact gagggaccct gccctgcccc | 2940 |
| tccccagctc ttccccatc tcacccagca gccactgcct ggtggcctg gctaagggtg | 3000 |
| tgtgctgctc cttaaaccac tgctccctag aacccaaggc aggccacccca caacctgtgg | 3060 |
| gatgtcgtca ggatttggaa tattctgtac ctactggctt tgggcttaaa ttttgtcttc | 3120 |
| tgaatttggaa tgcttgaccc caggaaggag gagcagggtgt ggggcttaggt acctggactt | 3180 |
| cgcagtttag aacaagctct gggccgggcc gggccaggcc aggccttaggg agccaaggcc | 3240 |
| tagctgctgc ttccctctt tggttttgtt ttacaggagt ttctggagag tttcagatga | 3300 |

ttatthaatt tgtaaatatt gtataaattt taatagctta aattgtatat acagctcaat 3360

aaaaacttgc attaaaaaaa aaaaaaaa 3388

<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
cgttcctggc acgccgtca 19

<210> 4
<211> 19
<212> DNA
<213> Mus musculus

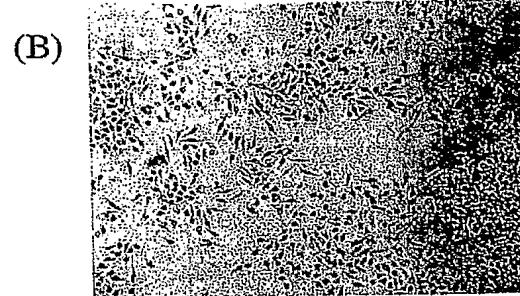
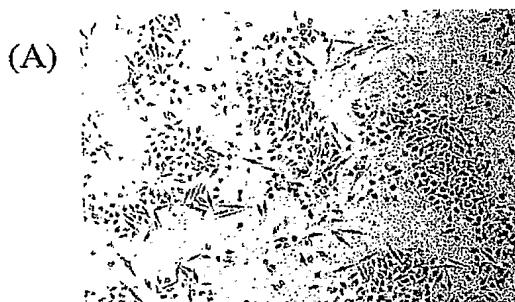
<400> 4
gaaatggtga ctggtgcta 19

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> synthetic DNA

<400> 5
ggctacgtcc aggagcgca 19

【書類名】 図面
【図1】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】神経疾患、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、末梢神経障害又は脊髄損傷を治療するために有用な薬剤の提供。

【解決手段】シノビオリンの発現阻害物質を含む神経細胞分化誘導剤を提供する。シノビオリンの発現抑制物質としては、例えばシノビオリンをコードする遺伝子（配列番号1又は2）に対するsiRNA又はshRNAが挙げられる。本発明の神経細胞分化誘導剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、末梢神経障害又は脊髄損傷などの神経系疾患を治療するため使用される。

【選択図】なし

特願 2004-031320

出願人履歴情報

識別番号 [503302207]

1. 変更年月日 2004年 8月 6日

[変更理由] 識別番号の二重登録による抹消

[統合先識別番号] 301050902

住 所 東京都港区虎ノ門4-1-1 虎ノ門パストラル本館7階

氏 名 株式会社ロコモジエン

特願 2004-031320

出願人履歴情報

識別番号 [301050902]

1. 変更年月日 2004年 8月 6日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都港区虎ノ門4丁目1番地1号 虎ノ門パストラル本館
7階

氏 名 株式会社ロコモジエン

2. 変更年月日 2004年 8月 6日

[変更理由] 識別番号の二重登録による統合

[統合元識別番号] 503302207

住 所 東京都港区虎ノ門4丁目1番地1号 虎ノ門パストラル本館
7階

氏 名 株式会社ロコモジエン